Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. Rudolf Schorer

Der Einfluß der Halothannarkose auf die Aktivität der Adenylatkinase in Serum und Skelettmuskulatur sowie ihre Beziehung zum Krankheitsbild der malignen Hyperthermie

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls- Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Christine Mihatsch
aus Lössnitz/Erzgebirge

1977

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523719_0035

Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. Rudolf Schorer

Der Einfluß der Halothannarkose auf die Aktivität der Adenylatkinase in Serum und Skelettmuskulatur sowie ihre Beziehung zum Krankheitsbild der malignen Hyperthermie

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls- Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Christine Mihatsch
aus Lössnitz/Erzgebirge

1977

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr. R. Lempp
I. Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. H. Junger (Professor Dr. R. Schorer)
II. Berichterstatter:	Professor Dr. W. Heller

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS

VORWORT

I. EINLEITUNG

Fragestellung der Arbeit

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Maligne Hyperthermie (MH)
2. Adenylatkinase (AK)

III. VERSUCHSAUFBAU UND METHODIK

1. Untersuchungsmaterial
1.1 Probandenauswahl
1.2 Verwandte Medikamente
1.2.1 Bei der Praemedikation
1.2.2 Bei der Narkoseeinleitung
1.3 Untersuchte Proben
1.3.1 Serum
1.3.2 Muskel
2. Untersuchungsdurchführung
2.1 Prinzip
2.2 Reagenzien
2.3 Lösungen
2.4 Geräte
2.5 Ansatz zur Serumuntersuchung
2.5.1 Rechnerische Auswertung
2.6 Ansatz zur Muskeluntersuchung
2.6.1 Rechnerische Auswertung
2.7 Qualitätskontrolle

IV. STATISTIK

1. Statistische Grundlagen
1.1 Abkürzungen statistischer Kenngrößen
2. Statistische Auswertung
2.1 Untersuchungsergebnisse - Serumproben
2.1.1 t-Test nach STUDENT - Paar Analyse
2.1.2 t-Test nach STUDENT - nicht gepaarte Daten
2.1.3 Graphische Darstellung
2.2 Untersuchungsergebnisse Muskelproben

V. DISKUSSION

VI. ZUSAMMENFASSUNG

VII. TABELLEN

Literaturverzeichnis

VORWORT

Als Anaesthesist muß man immer auf Narkosekomplikationen und Zwischenfälle im klinischen Routinebetrieb gefaßt sein. Ihre Beherrschung sollte jedoch nicht mit der Beseitigung der akuten Situation ihr Ende finden, sondern bedarf darüber hinaus wissenschaftlicher Bearbeitung, um auf diesem Weg nicht nur zur Aufdeckung ihrer Ursachen, sondern vor allem zu ihrer Vermeidung beitragen zu können.

Mit einer zwar selten vorkommenden, aber dennoch sehr ernsten Narkosekomplikation, der malignen Hyperthermie, beschäftigt sich die vorliegende Arbeit.

Wenngleich die Untersuchungen dieser Arbeit bereits Anfang 1975 beendet waren, hat sich die Abfassung der Arbeit durch einen Ortswechsel verzögert.

Da experimentelle Arbeiten stets das Ergebnis einer Zusammenarbeit darstellen, sei an dieser Stelle allen, die diese Arbeit durch Rat und Tat gefördert haben, gedankt.

Für die Überlassung des Themas danke ich Herrn Priv.Doz. Dr. H. Junger. Bei den Laborarbeiten und der Auswertung ihrer Ergebnisse haben mir Herr und Frau Kuhnle hilfreich zur Seite gestanden. Die Aufbereitung der Muskulatur wäre ohne die Hilfe von Prof. Dr. J. Schmitt, Institut für Anthropologie und Humangenetik der Universität Tübingen, Leitung Prof. Dr. Dr. H. Ritter, nicht möglich gewesen.

Last not least habe ich Herrn Prof. Dr. W. Dick, Department für Anaesthesiologie an der Universität Ulm, für seine Anregungen zu danken.

I. EINLEITUNG

Halothan (2-Brom-2-chlor-1,1,1-tri-fluoräthan) wurde 1956 in die Klinik eingeführt und hat sich als hochwirksames, sicheres Inhalationsanaestheticum für operative Eingriffe jeder Art bewährt.

Seit 1960 häufen sich Mitteilungen über verschiedene, zum Teil schweste Nebenwirkungen des Halothans. Sie reichen von Hepatitiden nach Narkosen, ungeklärten postoperativen Fieberanstiegen über Sensibilisierungen und chronische Fluoridintoxikationen bis zu mikrosomalen Enzyminduktionen sowie teratogenen und kanzerogenen Effekten. Es wird auf eine deutliche Erhöhung der Abort- bzw. Mißbildungsrate bei OP-Personal im fortpflanzungsfähigen Alter hingewiesen (11, 19). Schließlich werden auch Fälle von maligner Hyperthermie beschrieben.

Das Krankheitsbild äußert sich darin, daß es bereits nach kurzer Einwirkungszeit eines der auslösenden Agenzien zu einem raschen Anstieg der Körpertemperatur auf extrem hohe Werte und zugleich zur Ausbildung eines Rigors der gesamten Skelettmuskulatur kommt. Gleichzeitig entwickelt sich eine Tachycardie mit Rhythmusstörungen bis hin zum akuten Herzversagen, eine Tachypnoe, Hypoxie und Acidose. Im weiteren Verlauf tritt häufig eine Verbrauchskoagulopathie sowie ein akutes Nierenversagen auf.

Das heute als "maligne Hyperthermie" beschriebene Krankheitsbild findet sich erstmalig in A. GUEDEL's Monographie über "Inhalation Anaesthesia", aus dem Jahr 1937, also vor Einführung des Halothans in die Klinik (21).

Er berichtet darin von insgesamt sechs Fällen, die an ein und demselben Krankenhaus unter Äthernarkosen aufgetreten sind; vier davon allein in einem Monat.

BURFORD war 1940 der nächste, der dieses Krankheitsbild erwähnte. Erst ab 1962 häufen sich, vor allem im angloamerikanischen Schrifttum, Fallberichte fast immer im Zusammenhang mit Halothannarkosen.

Halothan kommt dabei üblicherweise in Kombination mit anderen Medikamenten zur Anwendung.

Allen zur Entstehung der malignen Hyperthermie bisher vertretenen Theorien ist, ungeachtet ihrer unterschiedlichen Ausgangspunkte im Einzelfall, gemeinsam, daß sie das Auftreten der malignen Hyperthermie einem Muskel- bzw. Enzymdefekt zuschreiben. Auffällig in der Anamnese eines Großteils der Fallberichte ist das Vorliegen einer degenerativen Muskel- bzw. Skeletterkrankung.

Den Anstoß, den Einfluß von Halothan auf die Aktivität der Adenylatkinase zu untersuchen, gaben zwei uns zugängliche Fallberichte über das Auftreten von maligner Hyperthermie unter Halothannarkosen (29).

Von einer sechs-köpfigen Familie (drei Söhne, eine Tochter) verstarben 1971 und 1973 je ein Sohn an maligner Hyperthermie.

Bei einer Untersuchung der restlichen vier Familienmitglieder stießen wir bei Mutter und Tochter auf ein Adenylatkinase-Defizienz. Daß keine Variante des Enzyms, sondern ein Defiziens vorliegt, zeigt die Stärkegelelektrophorese der Adenylatkinase der vier untersuchten Verwandten (29).

Ob dieses Defiziens mit dem durch Narkosen hervorgerufenen Krankheitsbild der malignen Hyperthermie in Verbindung gebracht werden kann oder nicht, versuchten wir zunächst durch in vitro Versuche mit Kaninchenmuskelmyokinase festzustellen. Bei diesen Versuchen trat unter Halothaninkubation ein deutlicher Aktivitätsverlust der Adenylatkinase ein.

In der vorliegenden Arbeit soll nun untersucht werden, welchen Einfluß Halothan, Neuroleptanalgetika und Lokalanaesthetika auf die Aktivität der Adenylatkinase haben, nachdem bereits in vitro unter Halothaninkubation ein Aktivitätsverlust festgestellt wurde.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Maligne Hyperthermie

Bei dem bereits in der Einleitung kurz umrissenen Krankheitsbild der malignen Hyperthermie handelt es sich um eine seltene, aber sehr ernste Narkosekomplikation.

DENBOROUGH (12) und MITARBEITER legten 1962 Untersuchungen an einer Familie vor, bei der von 21 Mitgliedern zehn an maligner Hyperthermie bei Narkosen gestorben sind. Seit 1969 häufen sich sowohl Fallbeschreibungen als auch Versuche, dieses Krankheitsbild zu klären.

BRITT gibt 1972 eine Häufigkeit von 1 : 15.000 bei Kindernarkosen und von 1 : 50.000 bei Erwachsenen an (4). Die maligne Hyperthermie kann in jedem Lebensalter auftreten. Der jüngste an maligner Hyperthermie verstorbene Patient war zwei Monate alt, der älteste 78 Jahre (43). Eine Auswertung von 186 Patienten mit maligner Hyperthermie ergab einen deutlichen Häufigkeitsgipfel in den ersten drei Lebensjahrzehnten. 75 % der auswertbaren Zwischenfälle traten bei männlichen Patienten auf (BRÜCKNER in 1). Bei diesen Patienten lag der Häufigkeitsgipfel um das 20. Lebensjahr, wohingegen bei den weiblichen Patienten das Maximum der Altersverteilung um das 10. Lebensjahr lag.

Die Letalität dieses schwerwiegenden Narkosezwischenfalles beträgt etwa 70 %. Eine Zusammenstellung der bei maligner Hyperthermie verwandten Pharmaka (BRÜCKNER in 1) zeigt, daß Halothan, Thiopental, Pethidin, Succinylcholin, Lachgas und Atropin zu 95 % während der Narkose verabreicht worden sind. Es wurden aber auch Fälle beschrieben, wo andere Barbiturate, Propanidid, Diazepam, Äther, Cyclopropan, Methoxyflurane, Trichloräthylen,

Ketamine (ELLIS in 1) u.a. zur Anwendung gekommen waren. Als hauptsächlich auslösende Agenzien werden allerdings immer wieder Halothan und Succinylcholin beschrieben. Tierexperimentelle Untersuchungen an Schweinen, Hunden und Ratten bestätigen diesen Verdacht weitgehend (WILSON 1966 (51), HOCH 1973 (26), HARRISON & SAUNDERS 1969 (24), JONES 1972 (30), NELSON 1973 (37), HALL 1972 (22), BRITT 1975 (5), NELSON 1975 (38).

Nur bei NLA und bei regionalen Blocks wurde bisher keine maligne Hyperthermie beobachtet (BRÜCKNER in 1).

Die systematische Überprüfung aller vorhandenen Fälle von maligner Hyperthermie (ZSIGMOND in 1) bis 1973, unternommen von BRITT, LOCHER und KALOW (10) und von BRITT und KALOW (8) an der Universität von Toronto, bestätigte das Vorhandensein eines autosomal dominanten Erbganges mit verminderter Penetranz und variabler Expressivität (DENBOROUGH 1960 (13) und 1962 (12), BRITT 1969 (10), ISAACS 1970 (27), KYEI-MENSAH 1971 (33).

Obwohl das männliche Geschlecht diese Abnormität häufiger aufweist als das weibliche, konnte keine x-Bindung festgestellt werden.

Patienten, die an maligner Hyperthermie erkrankten, weisen häufig erhebliche Muskelerkrankungen, elektromyographische und histologische Veränderungen sowie erhöhte CK-Werte auf (ISAACS & HEFFRON 1975 (28), BRITT & KALOW 1973 (9), MOULDS & DENBOROUGH 1974 (36), KELSTRUP, RESKE-NIELSEN und Mitarbeiter 1974 (32).

STARKWEATHER et. al 1972 (48) sowie ZSIGMOND et. al 1972 (52) haben in Seren betroffener Familien CK-Isoenzyme vom BB-Typ, statt des normalerweise vorherrschenden

MM-Types gefunden und schlagen vor, dieses als Kriterium zur Identifikation und Diagnostik gefährdeter Patienten heranzuziehen.

Die Bestimmung der CK-Isoenzyme ist dagegen nach PETER (1) deshalb ungeeignet, weil erhöhte CK-Aktivitäten im Serum bei verschiedenen Krankheiten vorkommen, also nicht spezifisch für eine potentielle maligne Hyperthermie sind. Nur bei Patienten ohne Muskelerkrankungen, Muskeltraumen und ohne vorhergegangenen Herzinfarkt, könnte ein erhöhter Serum CK-Wert verdächtig sein.

Auch die früher von einigen Untersuchern (BRITT in 1, 51, 36) erwogene Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung in den Mitochondrien ist als alleinige Ursache unwahrscheinlich, weil die dafür berechnete Wärmeproduktion zu gering ist, und isolierte Mitochondrien von Patienten und Schweinen mit maligner Hyperthermie keine Entkopplung nach Halothan-Exposition aufweisen.

Die derzeit überwiegend vertretene und m.E. überzeugendere Erklärung des dem Krankheitsbild der malignen Hyperthermie zugrunde liegenden Defektes, ist folgende:

Auslösende Agenzien rufen eine plötzliche, massive Abgabe von Calcium an das Myoplasma von defekten Ca^{2+} speichernden Membranen wie dem Sarkoplasmatischen Retikulum, dem Sarkolemm oder den Mitochondrien (BRITT in 1), hervor. Die so entstehende hohe myoplasmatische Calciumkonzentration aktiviert die Phosphorylase-Kinase (41) und die Myosin-ATPase (14), hemmt Troponin (23) und bewirkt die Entkopplung der oxydativen Phosphoylierung in den Mitochondrien (34, 35).

Diese Calciumvergiftung (BRITT in 1) löst eine Stoffwechselexplosion mit Kontraktur der Myofibrillen, rapidem Abbau von Glykogen zu Milchsäure oder CO_2 und Wasser und einen enorm erhöhten Sauerstoffverbrauch aus.

Die Produktion von ATP bricht bei gleichzeitig beschleunigtem ATP-Verbrauch zusammen; die SC-Speicher werden entleert.

Durch den Verbrauch von ATP, wie er von HARRISON und Mitarbeitern 1969 (24) im in vitro Versuch an Schweinemuskeln nachgewiesen wurde, kommt es zu einem vermehrten Anfall von ADP und anorganischem Phosphat. Die Muskelzellmembran wird sowohl für Ionen als auch für Moleküle durchlässig.

Kalium, Magnesium, Phosphat, Myoglobin und verschiedene Enzyme wie CK, Aldolase, GOT und LDH verlassen die geschädigte Muskelzelle (7), während Calciumionen in die Zelle einströmen und dort eine tetanische Dauerkontraktion auslösen können.

Eine große Rolle spielen in diesem Zusammenhang möglicherweise auch die Magnesiumionen (43). Eine Verringerung des intrazellulären Magnesiums könnte die Phosphofruktokinase aktivieren, die Calciumaufnahme durch das sarkoplasmatische Retikulum verhindern und die Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung potenzieren.

Neueste tierexperimentelle Untersuchungen von BRITT et. al an Schweinen haben gezeigt, daß möglicherweise auch der Mangel an ATP, der erniedrigte pH-Wert oder die hohe Temperatur den calciumkumulierenden Mechanismus der Membran des sarkoplasmatischen Retikulums schädigen. Außerdem zeigten die Ergebnisse, daß die Primärdefekte der malignen Hyperthermie bei Schweinen und Menschen nicht völlig synonym sind (6).

2. Adenylatkinase

Die Adenylatkinase, auch ATP: AMP Phosphotransferase bzw. Myokinase, ein kugelförmiges, niedermolekulares Protein, katalysiert folgende Reaktion (39, 40, 50):

$$ATP + AMP \xleftrightarrow{AK} 2\ ADP$$

Die Adenylatkinase kommt gehäuft in den Geweben vor, in denen ein hoher Energieumsatz besteht, wie z. B. im Muskel und in den Erythrozyten. Außerdem findet sie sich in den Kernen von Thymuszellen und von Mammacarcinomzellen, in Zitronen, Weizen und Bäckerhefe sowie in Escherichia coli, Tiobacillus dentrificans und Bacillus subtilis (39).

Sie ist bemerkenswert säure- und hitzestabil. Für ihre Reaktionsfähigkeit sind zweiwertige Metallionen wie Mg^{2+} und Ca^{2+} aber auch Mn^{2+}, Ba^{2+}, Cd^{2+} oder Co^{2+} notwendig.

Die Bedeutung der Adenylatkinase für biologische Systeme liegt in der Erhaltung des Gleichgewichtes zwischen den Adeninnukleotiden. Damit obliegt ihr die Aufgabe, die Energie, die für alle Zellfunktionen wie Kontraktion und Erschlaffung, Biosynthese, Transport und Sekretion benötigt wird, in ausreichendem Maß bereitzustellen.

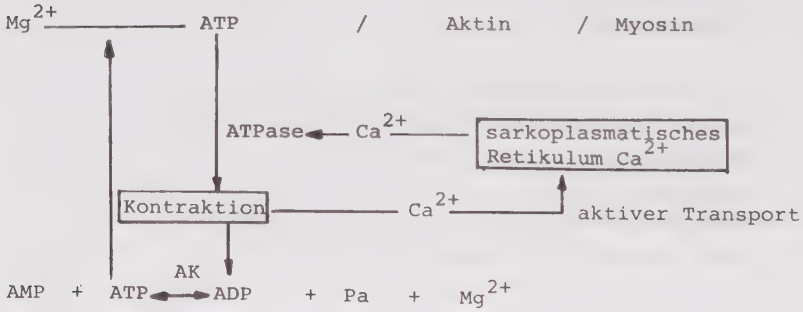
Die Energie für die Muskelkontraktion entsteht durch die Abspaltung der terminalen Phosphatgruppe des ATP's. Das dabei anfallende ADP wird durch die Reaktion mit Kreatinphosphat wieder in ATP umgewandelt (47). Da der in der Muskelzelle enthaltene Vorrat an ATP und Kreatinphosphat jedoch nur für wenige Kontraktionen ausreicht, muß die für die weitere Muskelarbeit benötigte Energie aus anderen Energiequellen geschöpft werden. Die wichtigste

Energiequelle ist dabei der oxydative Abbau von Glykogen und Glucose über den Zitratzyklus. Fehlen der Sauerstoff oder die Enzyme für den Pyruvatabbau, so erfolgt die Glykose anaerob, wobei wesentlich weniger Energie freigesetzt wird (31).

Die Kontraktion des lebenden Muskels beruht auf der Interaktion von Aktin, Myosin und ATP.

Voraussetzung für die Kontraktion ist das Vorhandensein von Mg^{2+} Ionen. Die Spaltung von ATP durch die ATPase ist nur in Gegenwart von Ca^{2+} Ionen, die die ATPase aktivieren, möglich.

Graphisch läßt sich der Ablauf der Muskelkontraktion und der an ihr beteiligten Reaktionen wie folgt darstellen:



ATP-freie Aktomyosinstrukturen sind nur wenig dehnbar, da Aktin und Myosin wegen ihrer gegenseitig starken Affinität feste Bindungen zwischen ihren Filamenten eingehen. Durch die Anwesenheit von ATP wird die Muskelfaser weich und dehnbar (sog. "Weichmachereffekt" von ATP) (3).

Insgesamt gibt es drei verschiedene Isoenzyme (FILDES & HARRIS 15), AK_1, AK_{2-1} und AK_2, die mit Hilfe der Stärkegelelektrophorese getrennt werden können.

Das Vorkommen in den Erythrozyten ermöglicht die genetische Untersuchung dieses Enzyms.

Die Aktivität der AK_1 der Erythrozyten ist um 20 - 50 % höher, als die der AK_2. Die Bedeutung dieses Aktivitätsunterschiedes ist nicht bekannt.

In der britischen Bevölkerung fand man bei 90 % der untersuchten Personen die AK_1, 10 % hatten AK_{2-1} während AK_2 kaum gefunden wurde. Andere, seltene Isoenzyme werden beschrieben. Bei Affen findet man beispielsweise die AK_{3-1} (18). Analysen der Vererbung ergaben, daß die Phänotypen AK_1 und AK_2 von homocygoten Genotypen stammen, während AK_{2-1} heterocygot ist.

Es wurden Versuche gemacht, die Adenylatkinasebestimmung als diagnostisches Hilfsmittel bei verschiedenen Krankheiten, z.B. beim Herzinfarkt, bei akuter Hepatitis und bei Lebermetastasen heranzuziehen. Erste klinische Untersuchungen bei frischen Herzinfarkten ergaben in 87,5 % der gesicherten Fälle eine signifikante Aktivitätszunahme bereits eine Stunde nach Eintritt des Infarktes und einen Gipfel nach 10 - 18 Stunden. Der Abfall zur Norm erfolgt nach 1 - 3 Tagen (47). Die Anwendung für Routineuntersuchungen wird vorerst aber dadurch eingeschränkt, daß für die enzymatischen Untersuchungen völlig hämolyse-

freie Seren notwendig sind. Hämolytische Seren zeigen stark erhöhte Enzymaktivitäten, die durch das Vorkommen von Myokinase bzw. Adenylatkinase in Thrombocyten, Leukocyten und Erythrocyten verursacht werden. Außerdem haben sich die herkömmlichen Enzymbestimmungen bei Hepatits und Herzinfarkt als zuverlässiger erwiesen.

III. VERSUCHSAUFBAU UND METHODIK

1. Untersuchungsmaterial

1.1 Probandenauswahl

Bei der Probandenauswahl mußte darauf geachtet werden, daß weder die Operation selbst noch vorhergegangene Unfälle zu einer massiven Gewebstraumatisierung geführt hatten. Für die Untersuchung wurden männliche und weibliche Patienten im Alter zwischen 15 und 60 Jahren in gutem Allgemeinzustand ausgewählt. Unter den insgesamt 60 Patienten waren 13 orthopädische Operationen, 11 Magen-Darmoperationen, 8 Mammaoperationen, 7 Hernien, 5 Gallenoperationen, 5 Strumaoperationen, 5 Varizenoperationen, 4 Nierenoperationen und 2 Prostataoperationen.

1.2 Verwandte Medikamente

1.2.1 Bei der Praemedikation:

0,5 mg Atropin + 1 - 2 ml Thalamonal im, je nach Körpergewicht. Bei der Narkoseeinleitung erhielten alle Probanden 500 ml Plasmasteril = Hydroxyäthylstärke als Infusion

1.2.2 Bei Narkoseeinleitung:

Bei Halothannarkosen kamen zur Anwendung:

10 mg Flaxedil
250 mg Trapanal
100 mg Succinylcholin
4 mg Pancuronium

Bei NLA kamen zur Anwendung:

10 mg Flaxedil
10 mg Valium
0,25 - 0,5 mg Fentanyl
100 mg Succinylcholin
4 mg Pancuronium

Die Probanden erhielten also bei beiden Formen der Vollnarkose die gleichen Relexanzien, der Unterschied bestand nur im Analgetikum und Anaesthetikum.

Die Regionalanaesthesien - Peridural- und Spinalanaesthesien (PDA, SA) - wurden mit Carbostesin 0,5 % bzw. Scandicain 1 % durchgeführt, je nach Dauer der Operation.

1.3 Untersuchte Proben

1.3.1 Serum

Bei allen Probanden wurden 7 - 10 ml Nativblut vor Narkoseeinleitung und 30 Minuten nach Narkosebeginn abgenommen. Es wurde strengstens auf hämolysefreie Abnahme geachtet und das Blut unmittelbar nach der Abnahme zentrifugiert, da Hämolyse wie F.H. SCHMIDT (45) und F.K. SCHREIBER (47) in ihren Untersuchungen festgestellt haben, eine Erhöhung der Adenylatkinase-Aktivität verursacht.

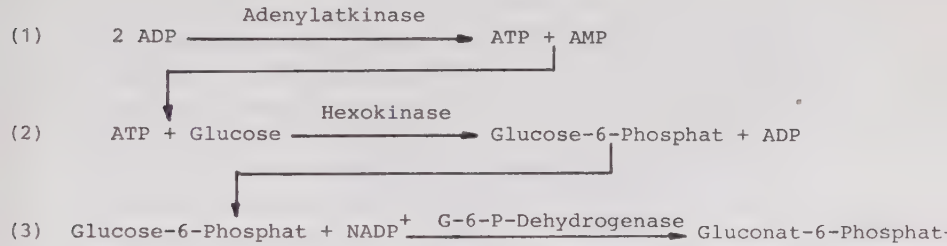
1.3.2 Muskel

Nach Eröffnung des jeweiligen Operationsgebietes wurde den Probanden eine etwa erbsgroße Muskelprobe möglichst gewebsschonend entnommen und tiefgefroren. Anschließend wurden die Probem mit Ultraschall aufgeschlossen und homogenisiert.

2. Untersuchungsdurchführung

2.1 Prinzip

Die Bestimmung der Adenylatkinase-Aktivität erfolgte durch einen enzymatischen Test auf photometrischem Weg nach folgendem Prinzip:



Die Aktivitätsbestimmung der Adenylatkinase ist nicht auf direktem Weg möglich, da das entstehende ATP nicht direkt meßbar ist. Deshalb muß man den Umweg über Glucose-6-Phosphat wählen, dem $NADP^+$ zugefügt wird. In Gegenwart von Glucose-6-Phosphatdehydrogenase entstehen Gluconat-6-Phosphat und $NADPH + H^+$. Die Zunahme an $NADPH + H^+$/Minute, die photometrisch meßbar ist, ist ein Maß für die Aktivität der Adenylatkinase. Da das handelsübliche ADP nicht frei von ATP ist, tritt bei Zugabe von Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase/Hexokinase eine Reaktion ein, die das bereits vorhandene ATP umsetzt. Das Ende dieser Reaktion ist vor der Zugabe der zu untersuchenden Probe abzuwarten.

2.2 Reagenzien:

Triäthanolamin
$MgSO_4 \cdot 7\ H_2O$
NADP
Hexokinase (HK)
G - 6 - P-Dehydrogenase (DH)
ADP
D (+) Glucose, wasserfrei

2.3 Lösungen:

1. Triäthanolaminpuffer (pH = 7,5), 4 mM $MgSO_4$
2. NADP 12 mM
3. Glucose 20 mM
4. ADP 2 mM
5. G - 6 - P - DH/HK je 1 mg/ml

2.4 Geräte:

1. Zeiss-Sepktrophotometer PM 4 mit Wechselautomatik
2. Servogorschreiber
3. Thermostat
4. Hewlett Packard Stoda Calculator

2.5 Ansatz zur Serumuntersuchung

Bedingungen:

Wellenlänge	λ =	366 nm
Schichtdicke	d =	1 cm
Temperatur	T =	25 °C

In eine Küvette werden pipettiert:

2,5 ml Puffer
0,2 ml Glucose
0,2 ml ADP
0,2 ml NADP
0,1 ml Enzymgemisch

Um Störungen der Reaktion durch das im ADP als Verunreinigung enthaltene ATP vorzubeugen, müssen die Lösungen vor Zugabe der Probe gut durchgerührt und abgewartet werden, bis keine Extinktionsänderung mehr eintritt. Erst dann werden 0,5 ml Serum hinzugefügt und nach nochmaligem Rühren die Extinktionsänderung pro fünf bzw. zehn Minuten abgelesen.

2.5.1 Rechnerische Auswertung

Da der NADP-Verbrauch äquivalent der ATP-Produktion ist, ist die Zunahme an NADPH + H^+ pro Minute ein Maß für die Aktivität der Adenylatkinase.
Die Aktivität wird nach folgender Formel ermittelt (2):

$$A = \frac{1000 \cdot V_g}{\varepsilon \cdot d \cdot V_p} \cdot \frac{\Delta E}{\Delta t}$$

A = Aktivität (m U/ml)
V_g = Gesamtvolumen (ml)
V_p = Probenvolumen (ml)
ε = Extinktionskoeffizient (cm^2/mMol)
d = Schichtdicke (cm)

$$A = \frac{1000 \cdot 3{,}7}{3{,}3 \cdot 1 \cdot 0{,}5} \cdot \frac{\Delta E}{\Delta t}$$

$$A = 2242 \cdot \frac{\Delta E}{\Delta t}$$

2.6 Ansatz zur Muskeluntersuchung

Bedingungen:

Wellenlänge	λ =	366 nm
Schichtdicke	d =	1 cm
Temperatur	T =	25 °C

In die Küvette werden pipettiert:

2,5 ml Puffer
0,2 ml Glucose
0,2 ml ADP
0,2 ml NADP
0,1 ml Enzymgemisch

Dann verfährt man wie bei den Serumproben. Man fügt 0,01 ml Muskelhomogenisat hinzu, rührt nochmals gut durch und liest die Extinktionsänderung pro 5 bzw. 10 Minuten ab.

2.6.1 Rechnerische Auswertung

Die Berechnung der Aktivität erfolgt nach der gleichen Formel wie beim Serum:

$$A = \frac{1000 \cdot V_g}{\varepsilon \cdot d \cdot V_p} \cdot \frac{\Delta E}{\Delta t}$$

$$A = \frac{1000 \cdot 3{,}21}{3{,}3 \cdot 1 \cdot 0{,}01} \cdot \frac{\Delta E}{\Delta t}$$

$$A = 97{,}3 \cdot \frac{\Delta E}{\Delta t} \quad (U/ml)$$

Um vergleichbare Resultate zu erhalten, wurden die in U/ml abgelesenen Ergebnisse auf mg Protein der Muskelprobe umgerechnet, denn die Proben waren nicht immer vollkommen frei von Binde- und Fettgewebe. Außerdem waren die einzelnen Proben unterschiedlich groß.

$$\text{Spezifische Aktivität} = \frac{V_g}{\varepsilon \cdot d \cdot V_P \cdot c_{prot}} \cdot \frac{\Delta E}{\Delta t} \quad (U/mg)$$

c_{prot} (mg/ml) gibt die Proteinkonzentration der Probelösungen an.

2.7 Qualitätskontrolle

Um die Genauigkeit der Resultate demonstrieren zu können, haben wir bei einer Adenylatkinaselösung mit einer Soll-Aktivität von 10 U/ml an verschiedenen Tagen Aktivitätsbestimmungen durchgeführt.

Dabei ergab sich bei 28 durchgeführten Bestimmungen ein Mittelwert der Differenzen der einzelnen Ergebnisse von 9,82 bei einer Standardabweichung von 0,87, d.h., die Streuung der Werte um den Mittelwert betrug 8,9 %.

IV. STATISTIK

1. Statistische Grundlagen

Als statistische Methoden kamen der t-Test nach STUDENT für gepaarte und für nicht gepaarte Daten (44) zur Anwendung. Die Anwendung statistischer Tests dient der Prüfung der Frage, ob ein Unterschied zwischen zwei verglichenen Gruppen bezüglich eines Merkmals statistisch gesichert, oder, wie man meist sagt, signifikant ist. Dabei geht man primär von der sogenannten Nullhypothese aus, die besagt, daß zwischen den beiden Teilgesamtheiten keine echte Differenz vorhanden ist, die verglichenen Stichproben also einer einheitlichen Grundgesamtheit entstammen. Trotzdem beobachtete Unterschiede seien rein zufällig. Man prüft nun die Wahrscheinlichkeit, die für diese Annahme spricht. Kann man die Nullhypothese mit einer ausreichend kleinen Irrtumswahrscheinlichkeit ablehnen, so darf der Unterschied als signifikant gewertet werden (16).

Die Differenz ist dann signifikant, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit p (p = probability) kleiner als 5 % ($p \leqq 0{,}05$), sie ist hochsignifikant, wenn sie kliener als 1 % ($p \leqq 0{,}01$) ist. Bei biologischen Versuchen ist es üblich, dann von einer signifikanten Veränderung zu sprechen, wenn p kleiner als 0,02 ist.

Zur Charakterisierung einer Häufigkeitsverteilung sind zwei Größen notwendig. Eine Angabe für den Mittelwert und eine zweite Angabe für die Streuung der Einzelwerte um den Mittelwert. Liegt eine Normalverteilung vor, so ist der Mittelwert durch das arithmetische Mittel gegeben. Die Streuung ist bei der Normalverteilung ebenfalls ge-

geben, und zwar durch die Standardabweichung. Diese dient zur Beurteilung der Streuung von Einzelwerten um das arithmetische Mittel. Sie ist definiert als Quadratwurzel aus der Summe der Quadrate der Abweichungen der Einzelwerte vom arithmetischen Mittel, dividiert durch die Zahl der Einzelwerte minus eins (44).

1.1 Abkürzungen der angewandten statistischen Kenngrößen (44):

$\bar{X}_D$ = Mittelwert der Differenzen

S_D = Standard-Abweichung der Differenzen

$S_{\bar{X}_D}$ = geschätzte Streuung des Mittelwertes der Differenzen

t = $\bar{X}_D / S_{\bar{X}_D}$

p = Signifikanzwahrscheinlichkeit (wird in der Signifikanzschrankentabelle abgelesen)

N = Anzahl der Werte

n = Zahl der Freiheitsgrade

Bei gepaarten Daten ist $n = N - 1$. Bei nicht gepaarten Daten errechnet man n nach folgender Formel:

$n = (N_1 - 1) + (N_2 - 1)$.

2. Statistische Auswertung

2.1 Untersuchungsergebnisse - Serumproben

2.1.1 t-Test nach STUDENT (44): Paar-Analyse

Kenngröße	Halothan	NLA	PDA + SA
$\bar{X}_D$	4,0	3,8	2,7
S_D	4,8	6,6	8,1
$S_{\bar{X}_D}$	0,8	1,65	2,86
t	5	2,3	0,9
n	35	15	7
p	< 0,001	0,025	0,3

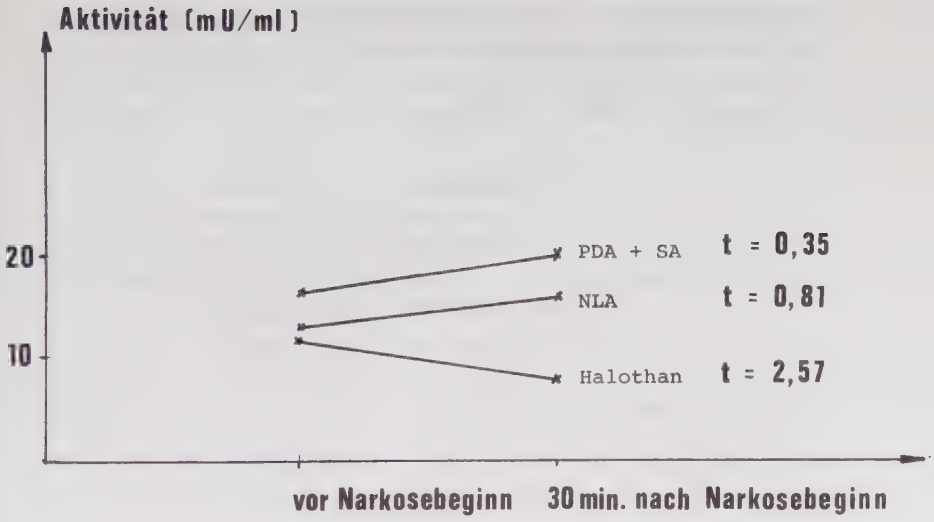
Unter Halothaneinwirkung tritt bei einer 1 %igen Irrtumswahrscheinlichkeit ein hochsignifikanter Adenylatkinaseaktivitätsverlust ein. Die unter NLA, PDA und SA gefundenen Adenylatkinaseaktivitätsveränderungen sind nicht signifikant.

2.1.2 t-Test nach STUDENT (44): nicht gepaarte Daten

Kenngröße	Halothan	NLA	PDA + SA
$\bar{X}_{D_1}$	11,79	12,59	17,29
$\bar{X}_{D_2}$	7,74	16,35	20,01
$S_{\bar{X}_{D_1}}$	8,17	12,55	15,37
$S_{\bar{X}_{D_2}}$	4,81	13,75	15,81
n	68	28	12
t	2,57	0,81	0,35
p	0,01	0,4	0,7

Auch bei dem Vergleich aller Werte vor Narkose mit den 30 Minuten nach Narkosebeginn gefundenen Veränderungen bei den drei verschiedenen Narkosegruppen, finden wir bei Halothan einen hochsignifikanten Adenylatkinaseaktivitätsverlust, während sich für die beiden anderen Narkosegruppen keine Signifikanz ergibt.

2.1.3 Graphische Darstellung der statistischen Ergebnisse der Untersuchungen über das Verhalten der Adenylatkinaseaktivität bei den drei untersuchten Narkoseformen:



2.2 Untersuchungsergebnisse - Muskelproben

Da die Statistik der Serumergebnisse für NLA und Regionalanaesthesien im Gegensatz zu den Halothanwerten keine signifikanten Adenylatkinase-Aktivitätsveränderungen ergeben hat, haben wir für die statistische Beurteilung der Muskelergebnisse NLA und Regionalanaesthesien zusammengefaßt und der Halothanreihe gegenübergestellt.

t-Test nach STUDENT: nicht gepaarte Daten

$\bar{x}$	Halothan	22,53
$\bar{x}$	NLA + PDA + SA	130,00
$S_{\bar{x}}$	Halothan	42,86
$S_{\bar{x}}$	NLA + PDA + SA	168,59
t	=	2,56
N	=	25
p	=	0,01

$p \leqq 0{,}01$ bedeutet, daß zwischen der Halothanreihe und dem Rest statistisch ein signifikanter Unterschied besteht.

V. DISKUSSION

Fassen wir die im experimentellen Teil erhobenen Befunde zusammen, so kommen wir zu folgendem Ergebnis: Nach dreißigminütiger Halothannarkose tritt ein hochsignifikanter Aktivitätsverlust der Adenylatkinase im Serum und im Muskel ein. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den bei NLA und Regionalanaesthesien gefundenen, bei denen keine signifikanten Veränderungen dreißig Minuten nach Narkosebeginn festgestellt werden konnten.

Sowohl bei NLA als auch bei Halothannarkosen bekamen unsere Probanden Succinylcholin zur Intubation. Die Praemedikation sowie die während der ersten dreißig Minuten der Narkose infundierten Lösungen waren bei allen drei verglichenen Narkoseformen dieselben. Es trat jedoch nur unter Halothaneinwirkung ein Adenylatkinaseaktivitätsverlust ein. Daraus kann gefolgert werden, daß Halothan die Adenylatkinaseaktivität hemmen muß. Dies deckt sich im übrigen mit den dieser Arbeit vorausgegangenen Befunden bei in vitro Versuchen mit Kaninchenmuskelmyokinase.

Vergleicht man nun die im experimentellen Teil erhobenen Befunde mit dem in der Literatur beschriebenen Krankheitsbild der malignen Hyperthermie, so fällt auf, daß es ebenfalls nur mit Halothannarkosen, nicht aber mit NLA in Zusammenhang gebracht wird. Bei Regionalanaesthesien, bei denen keine der immer wieder als auslösend beschriebenen Substanzen, wie vor allem flüchtige Inhallationsnarkotika und Succinylcholin (24, 30), Verwendung finden, sind zwar vereinzelt leichte Temperaturerhöhungen beschrieben worden, nie aber eine maligne Hyperthermie (49).

Das statistisch eindeutige Ergebnis der Untersuchungen der Muskelproben erlaubt im Gegensatz zur Serumuntersuchung wegen der geringen Anzahl der untersuchten Proben und der doch erheblichen Streuung der ermittelten Einzelwerte letztlich noch keine sichere Aussage über die Wirkung des Halothans auf die muskuläre Adenylatkinase. Das Ergebnis dieser Arbeit scheint demnach letztlich auch eine mögliche Erklärung für das Auftreten des Krankheitsbildes der malignen Hyperthermie zu geben. Dies deckt sich auch damit, daß die Mehrzahl der Fälle von maligner Hyperthermie erst seit 1962, als vermehrt Fluorkohlenwasserstoffe wie Halothan (2-Brom-2-chlor-1,1,1-tri-fluoräthan) zur Anwendung gekommen waren, in der Literatur beschrieben worden ist. Ausgehend von der Untersuchung von T. E. NELSON (38) und Mitarbeitern aus dem Jahre 1975, welcher zu dem Ergebnis kommt, daß Halothan in gesunder Muskulatur keine Kontraktion, in MH-Muskulatur dagegen eine Kontraktion auszulösen vermag, ergibt sich die Frage, ob die Bestimmung der muskulären Adenylatkinase nicht zu Präventivzwecken genutzt werden kann. Dieser theoretisch möglichen Vorsorgemaßnahme stehen heute noch vor allem in praktischer Hinsicht erhebliche Hindernisse im Wege. Gegen ihre Anwendung als Screening-Test vor jeder durchzuführenden Narkose spricht der notwendige hohe technische Aufwand.

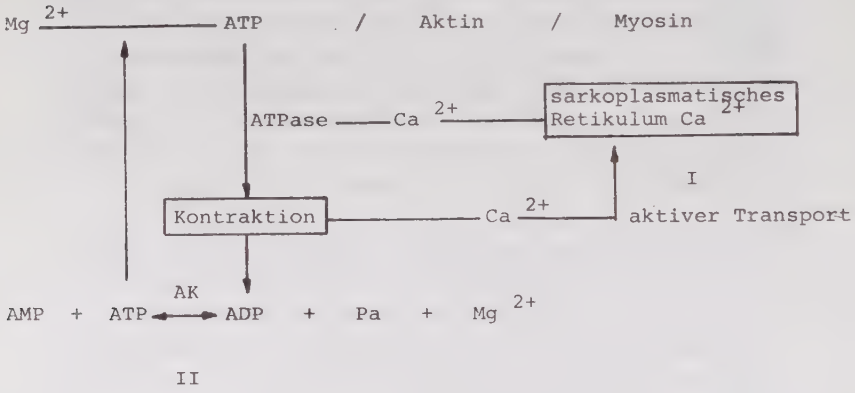
Aber auch die Feststellung erhöhter CK-Werte im Serum (53), wie sie bei zahlreichen Untersuchungen von Familien, in denen die MH gehäuft aufgetreten ist, ist zur möglichen Identifizierung gefährdeter Patienten ungeeignet. Dies vor allem, weil z.B. erhöhte Serum CK-Konzentrationen beim Herzinfarkt, bei Hepatitis, nach massiven Muskeltraumen und Verbrennungen auftreten. Außerdem spielt bei der

CK-Bestimmung auch das Ausmaß körperlicher Arbeit der vorangegangenen Tage eine erhebliche Rolle. Hierauf wurde bereits 1973 in Linz (1) hingewiesen.

Zur Zeit wird in der Literatur überwiegend folgende Erklärung für den der malignen Hyperthermie zugrunde liegenden Defekt gegeben: Ca^{2+} Ionen werden durch Triggersubstanzen von defekten Ca^{2+} speichernden Membranen an das Myoplasma abgegeben (1). Die daraus folgende hohe myoplasmatische Ca^{2+}-Konzentration aktiviert die Phosphorylase-Kinase (44) und die Myosin-ATPase (15), hemmt Troponin (25) und bewirkt eine Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung in den Mitochondrien (36, 37).

In der Folge kommt es zu einer Stoffwechselexplosion mit Kontraktur der Myofibrillen. Diese äußert sich in einer auffälligen Rigidität der gesamten Skelettmuskulatur. Die bei der MH auftretende Acidose ist möglicherweise auf den rapiden Abbau von Glykogen zu Milchsäure oder CO_2 und Wasser zurückzuführen. Der damit verbundene enorm erhöhte Sauerstoffverbrauch bewirkt die ausgeprägte Cyanose. Die ATP-Produktion bricht bei gleichzeitig zunehmendem ATP-Verbrauch und Entleerung der Kreatinphosphatspeicher zusammen. Es kommt zu einem vermehrten Anfall von ADP und anorganischem Phosphat, wodurch wiederum Glykogenolyse und Glykolyse stimuliert werden.

Die soeben beschriebenen Störungen im Ablauf der Muskelkontraktion lassen sich in der bereits in der Literaturübersicht über die Adenylatkinase gegebenen schematischen Darstellung an zwei unterschiedlichen Stellen lokalisieren:



Nach der von BRITT vertretenen Theorie soll ein Defekt der Ca^{2+} speichernden Membran für einen erhöhten Ca^{2+} Einstrom in die Muskelzelle und damit für eine Muskelkontraktion ursächlich sein (im Schema I). Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit dagegen zeigt, daß das durch die Kontraktion entstehende ADP nicht mehr in ATP umgewandelt werden kann, wenn die Adenylatkinase durch Halothan gehemmt ist (im Schema II).

Weist ein Patient von vornherein einen Mangel an Adenylatkinase auf, so kann es, wenn durch eine Halothannarkose eine weitere Abnahme der Restaktivität bewirkt wird, zum vollständigen Ausfall dieses für die Aufrechterhaltung des Gleichgewichtes zwischen den Adeninnukleotiden verantwortlichen Enzyms kommen.

Die hierdurch in erheblichen Mengen anfallende Energie wird in Form von Wärme freigesetzt. Die nicht unerhebliche Ankurbelung des Stoffwechsels der Muskelzellen in Form eines circulus vitiosus führt zum typischen Krankheitsbild der malignen Hyperthermie.

Vergleicht man die Ergebnisse von BRITT mit den in der vorliegenden Arbeit gefundenen, so läßt sich feststellen, daß beide in Bezug auf das Krankheitsbild der malignen Hyperthermie plausible Erklärungsmöglichkeiten darstellen.

Weder aufgrund der BRITT'schen noch aufgrund unserer Befunde läßt sich behaupten, daß die Ätiologie der MH endgültig geklärt wäre. Bis jetzt ist nicht bewiesen, daß eine der beschriebenen Störungen allein die Ursache für das plötzliche Auftreten einer malignen Hyperthermie sein kann. Das Zusammentreffen beider Störungen würde eher die bei der malignen Hyperthermie eintretende Stoffwechselexplosion erklären können. Die endgültige Klärung dieser Frage muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, denen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zugrundegelegt werden müßten. Es kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, daß noch eine oder mehrere weitere bisher unbekannte Störungen die maligne Hyperthermie mit auslösen.

Augenblicklich kann die angeführte Untersuchungsmethode als Screening-Test noch nicht angewandt werden. Voraussetzung hierfür ist die Ermittlung eines Normwertes der

Adenylatkinaseaktivität. Dieser läßt sich jedoch nur durch Untersuchungen eines riesigen Patientenkollektivs ermitteln. Mit Hilfe des so gefundenen Normwertes müßte die Identifizierung gefährdeter Patienten auch routinemäßig möglich sein.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird der Einfluß verschiedener Narkoseformen auf die Aktivität der Adenylatkinase und der Zusammenhang mit dem Krankheitsbild der malignen Hyperthermie beschrieben.

Ein Adenylatkinasemangel kann, wenn durch Halothaneinfluß auch noch deren Restaktivität vermindert wird, zu einer Verarmung an energiereichem Phosphat und so zu einer enormen Ankurbelung des gesamten Stoffwechsels führen.

VII. TABELLEN

Probe : Serum
Narkose: Halothan

Probanden	Aktivität mU/ml vor Narkose-beginn	30 Min. nach Narkosebeginn	$D_{x_1 - x_2}$
1	43,0	25,0	- 18,0
2	27,0	20,0	- 7,0
3	7,5	5,6	- 1,9
4	5,6	3,7	- 1,9
5	8,1	4,3	- 3,8
6	11,2	10,1	- 1,1
7	9,0	9,0	± 0,0
8	4,5	4,5	± 0,0
9	7,9	6,7	- 1,2
10	6,7	4,5	- 1,2
11	10,1	5,6	- 4,5
12	9,0	7,9	- 1,1
13	17,9	13,5	- 4,4
14	14,6	11,2	- 3,4
15	11,0	6,0	- 5,0
16	7,0	6,0	- 1,0
17	22,4	6,7	- 15,4
18	10,1	9,0	- 1,1
19	11,2	4,5	- 6,7
20	3,4	1,1	- 2,3
21	7,9	6,7	- 1,2
22	11,2	10,1	- 1,1
23	24,7	16,8	- 7,9
24	16,8	9,0	- 7,8
25	4,5	3,4	- 1,1
26	6,7	4,7	- 2,0
27	11,2	9,0	- 2,2
28	15,7	9,0	- 6,7
29	26,9	7,9	- 19,0
30	7,9	5,6	- 2,3
31	4,5	3,4	- 1,1
32	4,5	3,4	- 1,1
33	10,1	4,5	- 5,6
34	7,9	4,5	- 3,4
35	7,9	6,7	- 1,2
36	9,0	9,0	± 0,0

Probe : Serum

Narkose: NLA

Probanden	Aktivität mU/ml vor Narkose-beginn	30 Min. nach Narkosebeginn	$D_{x_1 - x_2}$
1	17,0	11,0	- 6,0
2	53,0	58,0	+ 5,0
3	10,0	18,0	+ 8,0
4	6,1	4,7	- 1,4
5	18,0	14,0	- 4,0
6	25,8	23,5	- 2,3
7	7,9	6,7	- 1,2
8	6,7	6,7	± 0,0
9	15,7	31,4	+ 15,4
10	1,1	3,4	+ 2,3
11	6,7	13,5	+ 6,8
12	12,3	22,4	+ 10,1
13	6,7	13,5	+ 6,8
14	2,2	4,5	+ 2,3
15	5,6	7,9	+ 2,3
16	6,7	22,4	+ 15,7

Probe : Serum

Narkose: Regionalanaesthesie (PDA + SA)

Probanden	Aktivität mU/ml vor Narkose-beginn	30. Min nach Narkosebeginn	$D_{x_1 - x_2}$
1	13,5	11,2	- 2,3
2	15,0	8,0	- 7,0
3	11,0	31,0	+ 20,0
4	55,0	55,0	± 0,0
5	13,5	14,6	+ 1,1
6	10,1	17,9	+ 7,8
7	9,0	11,2	+ 2,2
8	11,2	11,2	± 0,0

Muskelergebnisse

U/mg Protein

Halothan		NLA		Regionalanaesthesien	
1	91,5	1	142,1	1	91,7
2	63,0	2	12,5	2	240,0) 1 Pro-
3	48,0	3	10,0	3	552,0) band
4	152,0	4	158,6	4	91,7
5	3,7	5	0,9		
6	1,0	6	0,2		
7	0,9				
8	1,8) 1 Pro-				
9	15,5) band				
10	0,2				
11	1,5				
12	0,5				
13	0,3				
14	1,1				
15	0,6				
16	0,5				
17	0,9				

LITERATURVERZEICHNIS

1. BERGMANN, H.
BLAUHUT, B.
(Herausgeber)

Maligne Hyperthermie, Akupunktur, Biomedizinische Technik, Abdominelle Intensivtherapie

in Anaesthesiologie und Wiederbelegung 91, Berlin, Heidelberg, New York (1975)

2. BERGMEYER, H. U.
BERNT, E.
GRASSL, M.
MICHAL, G.

Methoden der enzymatischen Analyse
- Ermittlung von Meßergebnissen -

Verlag Chemie Weinheim/Bergstr. Band I, 2. Auflage (1970)

3. BRECHT, K.

Muskelphysiologie

in: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie von Prof. Dr. W. D. Keidel

Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1967)

4. BRITT, B. A.

Recent Advances in Malignant Hyperthermia

Anesth. Analg. Current Research, Vol. 51, No 5 (Sept. - Okt. 1972)

5. BRITT, B. A.
ENDRENYI, L.
CADMAN, D. L.
HO MAN FAN
FUNG, H. Y.-K.

Porcine Malignant Hyperthermia - Effekts of Halothane on Mitochondrial Respiration and Calcium Accumulation

Anaesthesiology Vol. 42, No 3 (March 1975)

6. BRITT, B. A.
ENDRENYI, L.
CADMANN, D. L.

Calcium Uptake Into Muscle Of Pigs Susceptible To Malignant Hyperthermia: In Vitro And In Vivo Studies With And Without Halothane

Brit. J. Anaesth. 47, 650 (1975)

7. BRITT, B. A.
KALOW, W.
Malignant Hyperthermia: Aethiology Unknown
Canad. Anaesth. Soc. J. Vol. 17, No 4 (July 1970)

8. BRITT, B. A.
KALOW, W.
Malignant hyperthermia: A statistical review
Canad. Anaesth. Soc. J. 17, 293 (1970)

9. BRITT, B. A.
KALOW, W.
GORDON, A.
HUMPHREY, J. G.
REWCASTLE, N. B.
Malignant Hyperthermia: An Investigation of five Patients
Canad. Anaesth. Soc. J. Vol. 20, No 4 (July 1973)

10. BRITT, B. A.
LOCHER, W. G.
KALOW, W.
Hereditary Aspects of Malignant Hyperthermia
Canad. Anaesth. Soc. J. 16, 89 (1969)

11. CASCORBI, H. F.
GRAVENSTEIN, J. S.
Parenchymschäden nach Halothan und Methoxyfluran
Anaesthesist 20, 413 - 416 (Nov. 1971)

12. DENBOROUGH, M. A.
FORSTER, J. F. A.
LOVELL, R. R. H.
MAPLESTONE, P. A.
VILLIERS, J. D.
Anaesthetic Deaths in a Family
Brit. J. Anaesth. 34, 395 (1962)

13. DENBOROUGH, M. A.
LOVELL, R. R. H.
Anaesthetic Deaths in a Family
Lancet 2, 45 (1960)

14. EBASHI, S.
ENDO, M.
Calcium ion and muscle contraction
Progr. Biophys. Mol. Biol. 18, 123 (1968)

15. FILDES, R. A.
HARRIS, H.
Genetically Determined Variation of Adenylate Kinase In Man
Nature (London) 209, 261 (1966)

16. FRANKE, H.
Manuskript und Vortrag
Stilfibel für Mediziner, 2. Auflage, Stuttgart: Thieme 1969

17. GATZ, E. E.
JONES, J. R.
Effekts of six general anaesthetics upon mitochondrial oxydative phosphorylation: Possible site and mechanism of malignant Hyperpyrexia
Fed. Proc. 28, 356 (1969)

18. GIBLETT, E. R.
"Genetic Markers in Human Blood"
p. 512 Blackwell, Oxford (1969)

19. GOSTOMZYK, J. G.
FREY, R.
GREGORI, M.
KAMPFHAMMER, H.
SPIERDIJK, J.
Die Gefährdung des Operationssaal-Personals durch Narkosegase
Diagnostik 8, 403 - 407 (1975)

20. GÖTZ, E.
SCHOLZ, R.
Die Wirkung von Halothan auf den Fruktosestoffwechsel in der Leber
Infusionstherapie 2, 351 - 352 (1975)

21. GUEDEL, A. E.
Inhalation Anaesthesia
New York, Macmillan, p. 133 (1937)

22. HALL, W.
TRIM, C. M.
WOOLF, N.
Further Studies of Porcine Malignant Hyperthermia
Brit. Med. J. 2, 145 - 148 (1972)

23. HAN, M. H.
BENSON, E. S.
Conformational Changes in troponin induced by Ca^{2+}
Biochem. Biophys. Res. Comm. 38, 378 (1970)

24. HARRISON, G. G.
SAUNDERS, S. J.
BIEBUYCK, J. F.
HICKMAN, R.
DENT, D. M.
WEAVER, V.
TERBLANCHE, J.

Anaesthetic - Induced Malignant Hyperpyrexia and a Method for its Prediction

Brit. J. Anaesth. 41, 844 (1969)

25. HARRISON, G. G.

Recent Advances in the Understanding of Anaesthetic-Induced Malignant Hyperpyrexia

Anaesthesist 22, 373 - 376 (1973)

26. HOCH, F. L.
HOGAN, F. P.

Hyperthermia, Muscle Rigidity and Uncoupling in Skeletal Muscle Mitochondria in Rats Treated with Halothane and 2,4-Dinitrophenol

Anaesthesiology Vol. 38, No 3 (March 1973)

27. ISAACS, H.
BARLOW, M.B.

The Genetic Background to Malignant Hyperpyrexia Revealed by Serum Creatine - Phosphokinase Estimations in Asymptomatic Relatives.

Brit. J. Anaesth. 42, 1077 (1970)

28. ISAACS, H.
HEFFRON, J. J. H.

Morphological and Biochemical Defects in Muscles of Human Carriers of the MH-Syndrome

Brit. J. Anaesth. 47, 475 (1975)

29. JUNGER, H.
SCHMIDT, K.
KUHNLE, P.
SCHMITT, J.
SCHORER, R.
HELLER, W.

Ätiologie der malignen Hyperthermie: Adenylatkinase-Defiziens (1974)
unveröffentlicht

30. JONES, E. W.
NELSON, T. E.
ANDERSON, J. L.
KERR, D. D.
BURNAP, T. K.

Malignant Hyperthermia of Swine

Anaesthesiology Vol. 36, No 1 (Jan. 1972)

31. KAESER, H. E.
Muskulatur, Physiologische Grundlagen
in: Klinische Phatophysiologie von W. Siegenthaler
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
2. Auflage (1973)

32. KELSTRUP, J.
HAASE, J.
JØRNI, J.
RESKE-Nielsen, E.
HANEL, H. K.
Malignant Hyperthermia in a Family
Acta anaesth. scand. 17, 283 - 284 (1973)

33. KYEI-MENSAH, K.
LOCKWOOD, R.
TYRRELL, J. H.
WILLET, J. H.
Malignant Hyperpyrexia: A Study of a Family
Brit. J. Anaesth. 43, 811 (1971)

34. LOYTER, A.
CHRISTIANSEN, R. O.
STEENSLAND, H.
Energy - linked ion translocation in Sub-mitochondrial particles. I. Ca^{2+} accumulation in Sub-mitochondrial particles.
J. Biol. Chem. 244, 4422 (1969)

35. LEHNINGER, A. L.
Bioenergetics
New York:
W. A. Benjamin, Inc. (1965)

36. MOULDS, R. F. W.
DENBOROUGH, M. A.
Biochemical Basis of Malignant Hyperpyrexia
Brit. Med. J. 2, 241 - 244
(4 May 1974)

37. NELSON, T. E.
JONES, E. W.
BEDELL, D. M.
Porcine Malignant Hyperthermia: A Study of the Triggering Effekts of Succinylcholine
Anaesth. Analg. Vol. 52, No 6
(Nov. - Dec. 1973)

38. NELSON, T. E.
BEDELL, D. M.
JONES, E. W.
Porcine Malignant Hyperthermia: Effekts of Temperature and Extracellular Ca^{2+} Concentration on Susceptible Skeletal Muscle
Anaesthesiology Vol. 42, No 3
(March 1975)

39. NODA, L.
Adenylate Kinase
The Exzymes Band 8,8, 279 - 305 (1967)

40. NODA, L.
KUBY, St. A.
Adenosine Triphosphate - Adenosine Monophosphate Transphosphorylase (Myokinase)
J. Biol. Chem. 226, 541 (1957)

41. OZAWA, E.
HOSAI, K.
EBASHI, S.
Reversible Stimulation of muscle phosphorylase b kinase by low concentration of calcium ions.
J. Biochem. 61, 531 (1967)

42. RAUEN, H. M.
Halothane und Leber
in Arzneimittel Forschung
24. Beiheft (1973)

43. RELTON, J. G. S.
BRITT, B. A.
STEWARD, D. J.
Malignant Hyperpyrexia
Brit. J. Anaesth. 45, 269 (1973)

44. RICHTERICH, R.
Klinische Chemie
Einführung in die Statistik
S. Karger, 34 - 53 (1971)

45. SCHMIDT, F. H.
Über die Bestimmung der Myokinase-(Adenylatkinase-)Aktivität im Serum
Originalien
Klin. Wschr., Jahrgang 42, Heft 10, (1964)

46. SCHMITT, J.
SCHMIDT, K.
RITTER, H.
Hereditary Malignant Hyperpyrexia Associated with Muscle Adenylate Kinase Deficiensy
Humangenetik 24, 253 - 257 (1974)

47. SCHREIBER, F. K.
Myokinasebestimmung in der Diagnostik des Herzinfarkts
Klin. Wschr., Jahrgang 42, Heft 10 478 - 483 (1964)

48. STARKWEATHER, W. H.
ZSIGMOND, E. K.
DUBOFF, G. S.
FLYNN, K.

Creatine-Phosphokinase Isoenzyme Patterns in a Malignant Hyperthermia Family
International Symposium on Malignant Hyperthermia (1972)

1st. edn., p. 339
Springfield, Illinois: Thomas

49. TONSA, A.
BRÜCKE, H.

Maligne Hyperthermie mit Muskelrigidität in Narkose

Anaesthesist Bd. 20, Heft 8, 312 - 314 (1971)

50. STAUNTON WEST, E.
TODD, W. R.
MASON, H. S.
VAN BRUGGEN, J. T.

Composition and Metabolism of Specialized Tissues
in Textbook of Biochemistry

Verlag: The Macmillan Company/ New York
Fourth Edition 1298 - 1341 (1966)

51. WILSON, R. D.
NICHOLS, R. J.
DENT, T. E.
ALLEN, C. R.

Disturbances of the Oxydative-Phosphorylation Mechanism as a Possible Etiological Factor in Sudden Unexplained Hyperthermia Occuring During Anaesthesia

Anaesthesiology Vol. 27, No 2, 231 - 232 (1966)

52. ZSIGMOND, E. K.
STARKWEATHER, W. H.
DUBOFF, G. S.
FLYNN, K. A.

Elevated Serum-Creatine-Phosphokinase Activity in a Family with Malignant Hyperpyrexia

Anesth. Analg.
Current Research 51, 220 (1972)

53. ZSIGMOND, E. K.
STARKWEATHER, W. H.
DUBOFF, G. S.
FLYNN, K. A.

Abnormal Creatine-Phosphokinase Isoenzyme
Pattern in Families with Malignant Hyperpyrexia

Anesth. Analg.
Current Research Vol. 51, No 5, (Sept. - Okt. 1972)

LEBENSLAUF

Am 26. 9. 1947 wurde ich, Christine Mihatsch, als zweite Tochter des Diplom-Volkswirtes Walter Franz Mihatsch und seiner Ehefrau Charlotte, geborene Adolph, in Lössnitz im Erzgebirge geboren.

Von 1954 bis 1958 besuchte ich in Duisburg die Volksschule und von 1958 bis 1966 ein neusprachliches Mädchengymnasium. Von November 1966 bis Februar 1973 studierte ich an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn Medizin, und bestand am 13. 2. 1973 das Staatsexamen.

Die ersten vier Monate der Medizinalassistentenzeit arbeitete ich auf der Intensivstation der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn, die folgenden zwei Monate in der Anaesthesie. Die vier Monate Innere Medizinalassistentenzeit habe ich im Kreiskrankenhaus Nürtingen absolviert und die restlichen zwei Monate im Zentralinstitut für Anaesthesiologie der Universität Tübingen, wo ich vom 1. 4. 1974 - 31. 5. 1975 als Assistenzärztin tätig war. Seit 1. Juni 1975 bin ich am Department für Anaesthesiologie der Universität Ulm (MNH) tätig.

Dissertationsdruck
GmbH & Co. KG
86 Bamberg · Hohe-Kreuz-Str. 9b · Tel. 0951/ 5 44 14

M. SCHADEL